

Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень»

Д.Т. Дичева, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Д.Н. Андреев, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Сегодня в развитых странах неалкогольная болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) составляют более 50% случаев хронических заболеваний печени и циррозов. Клиническое значение этих патологий заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. В основе НАЖБП лежит ожирение и инсулинорезистентность, тогда как центральное место в этиопатогенезе АБП занимает употребление алкоголя. Также в последнее время все большее внимания в рамках генеза НАЖБП и АБП уделяется роли оси «микробиота – кишечник – печень» (англ., microbiota – gut – liver axis). Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и альтерации барьерной функции слизистой оболочки кишечника способны приводить к поступлению внутрипросветных антигенов через систему воротной вены в печень, индуцируя повреждение гепатоцитов и активацию провоспалительных процессов. Показано, что у пациентов с ХЗП, в частности, с НАЖБП и АБП, отмечаются повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и дисбиотические изменения кишечного микробиома. Роль оси «микробиота – кишечник – печень» подробно описана в генезе НАЖБП и АБП. Хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению колоний грамотрицательных бактерий в слизистой кишечника и, как следствие, к накоплению эндотоксинов (липополисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий). Ацетальдегид, образующийся при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой кишечника, что ведет к транслокации эндотоксинов в портальный кровоток. Для НАЖБП основным фактором риска является ожирение, также ассоциированное с дисбиотическими изменениями кишечного микробиома. У лиц с ожирением отмечается повышение *Firmicutes*, снижение *Bacteroidetes*, опосредованная редукция синтеза короткоцепочечных жирных кислот и повышение проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что приводит к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток.

Ключевые слова: стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственные поражения печени

Для цитирования: Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень». *Медицинский совет.* 2022;16(7):69–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic and clinical significance of the gut-liver microbiota axis

Diana T. Dicheva, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Dmitry N. Andreev, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Today, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) account for more than 50% of chronic liver diseases and cirrhosis in developed countries. The clinical significance of these pathologies lies in the formation of liver fibrosis and, therefore, in the increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are life-threatening conditions. NAFLD is based on obesity and insulin resistance, whereas alcohol consumption is central to the etiopathogenesis of ALD. Recently, the role of the gut-liver microbiota axis in the genesis of NAFLD and ALD has also received increasing attention. Changes in qualitative and quantitative composition of intestinal microbiota and alterations of barrier function of intestinal mucosa can lead to entry of intraluminal antigens through portal vein system into the liver, inducing damage to hepatocytes and activation of proinflammatory processes. It is shown that in patients with CLD (NAFLD and ALD) there is an increase in the permeability of the intestinal mucosa and dysbiotic changes of the intestinal microbiome. The role of the gut-liver microbiota axis is well described in the genesis of NAFLD and ALD. Chronic alcohol consumption leads to increased colonies of Gram-negative bacteria in the intestinal mucosa and, therefore, to the accumulation of endotoxins (lipopolysaccharide components of bacterial cell membranes). Acetaldehyde produced by ADH of the intestinal epithelium stimulates tyrosine phosphorylation of tight cell contacts, increasing intestinal mucosal permeability, which leads to translocation of endotoxins into the portal bloodstream. Obesity is a major risk factor for NAFLD, which is also associated with dysbiotic changes in the intestinal microbiome. Obese individuals have increased Firmicutes, decreased Bacteroidetes, mediated reduction of short-chain

fatty acid synthesis and increased intestinal wall permeability due to disruption of intercellular dense contacts, which leads to increased translocation of bacteria and endotoxins into the systemic bloodstream.

Keywords: steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, metabolically associated fatty liver disease, alcoholic liver disease, drug-induced liver damage

For citation: Dicheva D.T., Andreev D.N. Pathogenetic and clinical significance of the gut-liver microbiota axis. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(7):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хронические заболевания печени (ХЗП) занимают значимое место в структуре заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Российской Федерации и ряде стран мира [1, 2]. При этом доля невирусной этиологии ХЗП значительно выросла в последние десятилетия [3]. Так, в развитых странах неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) составляют более 50% случаев ХЗП и циррозов [3]. В России распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов, по данным их одного ранее проведенных исследований, составляет 37,3%. Аналогичные результаты были получены при анализе данных мегаполисов РФ [1, 4]. Клиническое значение НАЖБП и АБП обусловлено прогрессирующим паттерном поражения органа при этих заболеваниях с формированием фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5–9].

В основе НАЖБП лежит ожирение и инсулинорезистентность, тогда как центральное место в этиопатогенезе АБП занимает употребление алкоголя [6, 8]. Вместе с тем в последнее время все большее внимание в рамках генеза неинфекционных ХЗП уделяется роли оси «кишечник – печень» (англ., gut – liver axis), которая в более широком понимании определяется как ось «микробиота – кишечник – печень» [10–13]. Данный тренд отражается в фактически экспоненциальном росте количества научных работ, посвященных этому феномену в текстовой библиографической базе данных PubMed.gov (National Library of Medicine) (рис. 1). Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и альтерации барьерной функции слизистой оболочки кишечника способны приводить к поступлению внутрипросветных антигенов через систему воротной вены в печень, индуцируя повреждение гепатоцитов и активацию провоспалительных процессов [11–13].

КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Слизистая оболочка кишечника является своеобразным барьером, обеспечивающим защитную функцию путем нивелирования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма [14–17]. Она участвует в абсорбции питательных веществ и обеспечивает нормальное поддержание физиологических процессов. Чтобы успешно выполнить эти задачи, слизистая оболочка кишечника создает динамический полупроницае-

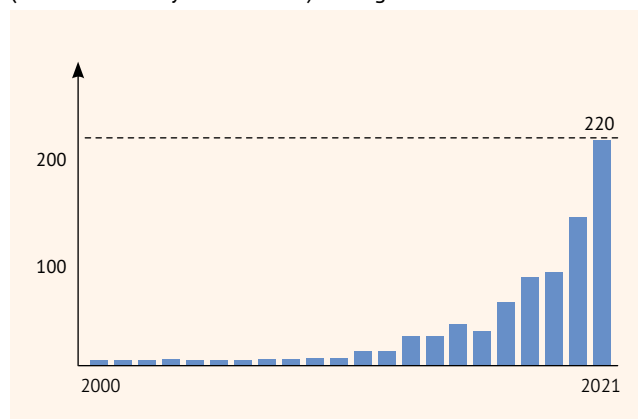
мый барьер, который поддерживает активный и пассивный транспорт веществ и исключает попадание потенциально вредных веществ [15, 16]. Данный процесс регулируется нейрогормональными и иммунными механизмами [17].

Кишечный барьер представлен слизистым компартментом, обеспечивающим первую линию защиты и сохранение в эпителиальной зоне секреторных IgA, антибактериальных субстанций (α -дефензины, лизоцим, отрицательно-заряженные группы муцинов, кателицидины, интестинальный трефойловый фактор, рибонуклеазы), а также эпителиальным компартментом, состоящем из однослойного цилиндрического эпителия [16, 18]. Последний, главным образом, представлен энтероцитами (80%), а также рядом других клеток, выполняющих слизеобразующую (бокаловидные клетки), гормональную (энтерохромаффинные клетки), иммунную функции (клетки Панета, М-клетки) [17, 19]. Клетки эпителиального компартмента тесно примыкают друг к другу, что обеспечивается комплексами межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [19, 20].

Нарушения барьерной функции, связанные с компроматацией плотных контактов, приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника [16, 17]. Проведенные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов негативно влияющих на структурно-функциональную

● **Рисунок 1.** Динамика количества научных работ по проблеме оси «кишечник – печень» в текстовой библиографической базе данных PubMed.gov (National Library of Medicine) в течение 2000–2021 гг.

● **Figure 1.** Dynamics of the number of scientific papers on the gut-liver axis in the text bibliographic database PubMed.gov (National Library of Medicine) during 2000–2021



стабильность плотных контактов кишечника [15, 16]. К данным факторам относят качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита), прием нестероидных противовоспалительных препаратов, психоэмоциональный стресс, злоупотребление алкоголем, а также диету с высоким содержанием жиров [15, 16, 21–24].

На настоящий момент было показано, что у пациентов с ХЗП, в частности, с НАЖБП и АБП, отмечается повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и дисбиотические изменения кишечного микробиома [11–13, 25]. В недавней работе L. Maccioni et al., опубликованной в 2020 г., отмечается, что у пациентов с АБП наблюдается повышенная проницаемость кишечника в сравнении со здоровыми лицами (по данным теста 51Cr-EDTA) [26]. Аналогичные данные были получены на популяции пациентов с НАЖБП, при этом выраженность проницаемости кишечника коррелировала с тяжестью стеатоза [27]. Метаанализ J. Luther et al., изданный в 2015 г., продемонстрировал значимую ассоциацию НАЖБП с повышенной кишечной проницаемостью в сравнении со здоровыми лицами (ОШ 5,08, 95% ДИ: 1,98–13,05) [28]. Эквивалентные данные были получены в последнем метаанализе T.J.I. De Munck et al., опубликованном в 2021 г. [29]. Дисбиотические изменения микробиоты кишечника могут являться инициирующим фактором повышения его проницаемости или могут происходить одновременно. В целом показано, что у пациентов с ХЗП достаточно часто отмечается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Метаанализ A. Shah et al., проведенный в 2017 г. и обобщивший результаты 19 исследований, показал, что ХЗП значительно ассоциированы с СИБР (ОШ 7,15, 95% ДИ: 10,41–4,912) [30]. В недавнем метаанализе K. Wijarnpreecha et al., опубликованном в 2020 г., также выявлено, что НАЖБП значительно ассоциирована с СИБР (ОШ 3,82, 95% ДИ: 1,93–7,59, $p < 0,0001$) [31]. При анализе толстокишечной микробиоты типичными изменениями для НАЖБП являются увеличение *Bacteroidetes*, уменьшение *Firmicutes* и увеличение провоспалительных таксонов, таких как *Proteobacteria* и *Enterobacteriaceae* [32].

Роль оси «микробиота – кишечник – печень» в некотором роде универсальна как для НАЖБП, так и для АБП. В случае с АБП хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению колоний грамотрицательных бактерий в слизистой кишечника и, как следствие, к накоплению эндотоксинов (липополисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий) [33, 34]. Ацетальдегид, образующийся при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой кишечника, что приводит к транслокации эндотоксинов в портальный кровоток [11, 13, 16]. Повышенная циркуляция эндотоксинов в портальном кровотоке активирует клетки Купфера. Процесс активации является начальным звеном цитокин-индуцированного воспаления. Эндотоксин, представляя из себя липополисахарид (LPS), связывается с липополисахарид-связывающим белком (LBP),

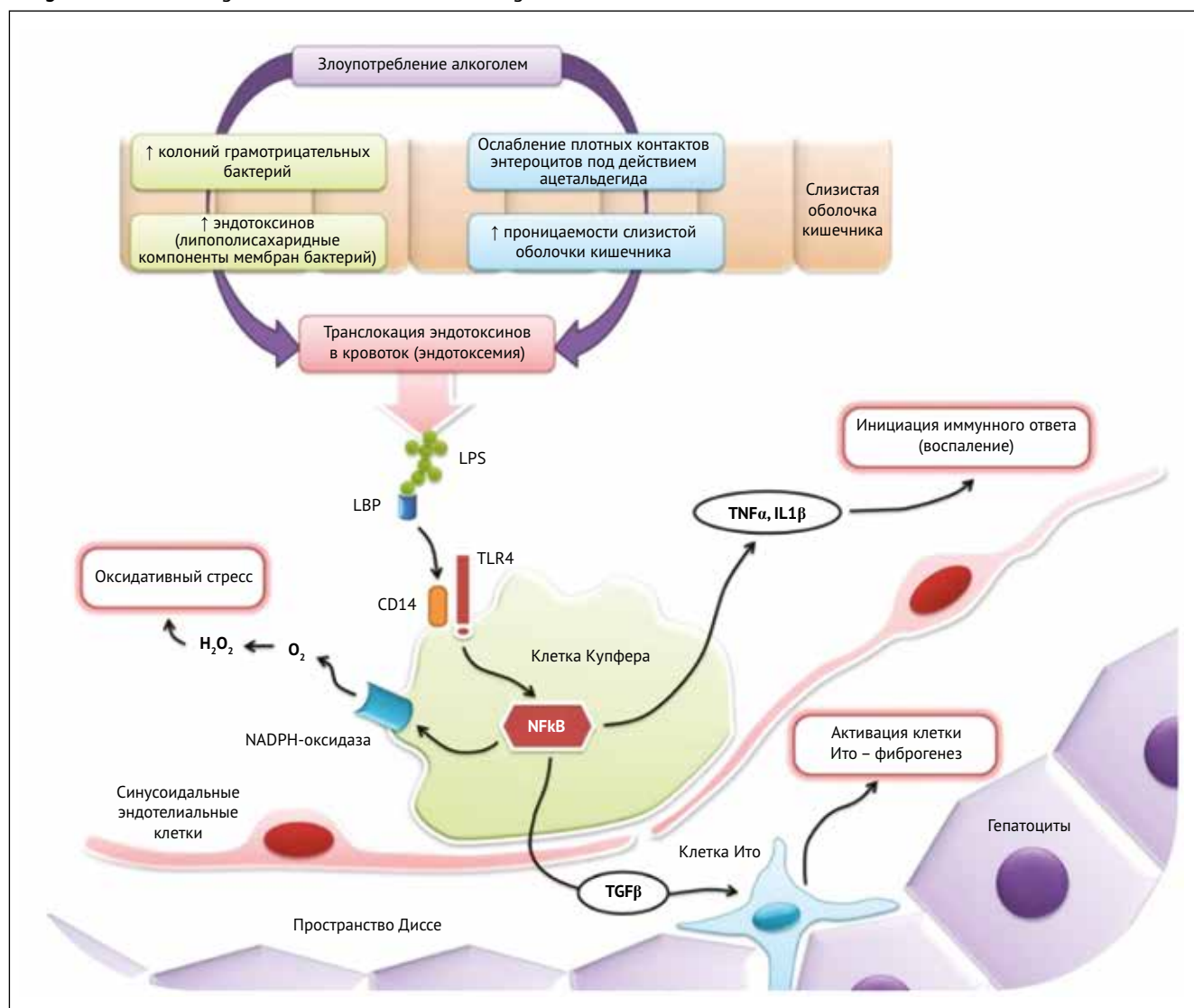
который обеспечивает последующую физическую привязку образовавшегося комплекса (LPS+LBP) к рецептору CD14, который экспрессируется на мембране клетки Купфера. Связавшись с клеткой, эндотоксин взаимодействует с TLR4-рецептором, что приводит к индукции внутриклеточной сигнальной трансдукции с активацией ядерного фактора κB (NF κB) [7, 8, 11]. Активация последнего приводит к транскрипции провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL17, TNF α), трансформирующего фактора роста- β (TGF β) и активации NADPH-оксидазного ферментного комплекса, генерирующего супероксид анион. Провоспалительные цитокины инициируют инфильтрацию нейтрофилов в паренхиму печени. В свою очередь, предполагается, что TGF β на данной стадии является индуктором активации звездчатых клеток печени в пространствах Диссе и, соответственно, фиброгенеза, а супероксид анион как свободный радикал лишь усугубляет оксидативный стресс в тканях печени (рис. 2) [7, 8, 11].

Число данных об ассоциации НАЖБП, изменении микробиоты и повышении проницаемости слизистой также неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального LPS у этих пациентов [5, 6, 13, 35, 36]. Наблюдаемые у пациентов с НАЖБП и ассоциированным ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к снижению продукции короткоцепочечных жирных кислот и повышению проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток [16]. Помимо этого, паттерн диеты с высоким содержанием жиров, который характерен для большинства больных НАЖБП, также негативно влияет на структурно-функциональную стабильность плотных контактов эпителиоцитов слизистой кишечника [6, 16]. Повышенная циркуляция эндотоксинов (LPS и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF κB), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1 β , ИЛ-6, TGF β), которые являются субстратом воспалительного компонента НАЖБП и индукции фиброгенеза [6, 10, 16]. Таким образом, патогенетическая реализация оси «микробиота – кишечник – печень» характерна как для НАЖБП, так и для АБП.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПО ОСИ «МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – ПЕЧЕНЬ»

На сегодняшний день активно изучаются методы, таргетированные на восстановление барьерной функции эпителия кишечника, однако ни один из них не является общепризнанным и рекомендованным при лечении ХЗП [16, 17]. В рамках общих рекомендаций пациентам целесообразно максимально снизить потребление алкоголя, глютеносодержащих и молочных продуктов, а также избегать необоснованного применения антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов [16, 37]. В еди-

● **Рисунок 2.** Роль оси «микробиота – кишечник – печень» в генезе алкогольной болезни печени
 ● **Figure 2.** Role of the gut-liver microbiota axis in the genesis of alcoholic liver disease



LPS – эндотоксин (липолисахарид бактерий); LBP – липополисахарид-связывающий белок; NFκB – ядерный фактор κB; TNFα – фактор некроза опухоли-α; IL1β – интерлейкин 1β; TGFβ – трансформирующий фактор роста-β; CD14 – кластер дифференцировки 14; TLR4 – толл-подобный рецептор 4-го типа

нических экспериментальных и клинических исследованиях показано, что L-глутамин, витамин D, препараты цинка и мультиштаммовые пробиотики способны восстанавливать кишечную проницаемость при компрометации плотных контактов эпителиального барьера [16, 17, 37, 38].

С учетом тесной связи патогенетических механизмов НАЖБП и АБП с повышением проницаемости слизистой кишечника и эндотоксемией в рамках комплексной терапии этих заболеваний целесообразно использовать энтеросорбенты, обладающие мультитаргетным действием. К таким препаратам относится Лактофильтрум®, состоящий из двух активных компонентов: энтеросорбента (лигнин гидролизный) и пребиотика (лактоулоза) [39–41]. Согласно инструкции по применению лекарственного средства Лактофильтрум® препарат показан при нарушениях микрофлоры кишечника, а также в комплексной терапии гепатитов и цирроза печени¹. Стратегия энтеро-

сорбции оправдана в рамках лечения ХЗП, когда с развитием печеночно-клеточной недостаточности снижается дезинтоксикационная функция печени, в крови накапливаются токсические продукты обмена, развивается энцефалопатия, почечная недостаточность, а микробная контаминация кишечника усугубляет интоксикацию.

Лигнин гидролизный является природным энтеросорбентом, состоящим из продуктов гидролиза компонентов древесины, и обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Он связывает в кишечнике и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в т. ч. билирубин, холестерин, гистамин, серотонин, мочевины, иные метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза [39–41].

Лактулоза – синтетический дисахарид, молекула которого состоит из остатков галактозы и фруктозы.

¹ Лактофильтрум: инструкция по применению. Лактофильтрум®. Режим доступа: <https://lactofiltrum.ru/instruction/>.

Лактулоза в желудке и верхних отделах кишечника не всасывается и не гидролизуется. Высвобождающаяся из таблеток лактулоза в толстом кишечнике в качестве субстрата ферментируется нормальной микрофлорой кишечника, стимулируя рост бифидобактерий и лактобацилл. В результате гидролиза лактулозы в толстом кишечнике образуются органические кислоты (молочная, уксусная и муравьиная кислоты), подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие продукцию азотсодержащих токсических веществ [39–41]. Таким образом, применение лактулозы оправдано у пациентов с ХЗП и ассоциированными нарушениями оси «микробиота – кишечник – печень», т. к. увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит к повышенному образованию эндотоксинов, которые проникают через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену попадают в печень и вызывают повреждения гепатоцитов [11]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени, изданным в 2021 г. [42], использование лактулозы рекомендовано у пациентов с печеночной энцефалопатией². Метаанализ M. Luo et al., опубликованный в 2011 г. и обобщивший результаты 9 исследований на популяции пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией, показал, что применение лактулозы способствует достоверному снижению риска прогрессирования этого осложнения цирроза печени (относительный риск: 0,17, 95% ДИ: 0,06–0,52, $p = 0,002$), снижает уровень аммиака в крови (средневзвешенная разница: $-9,89$ мкмоль/л, 95% ДИ: от $-11,01$ до $-8,77$ мкмоль/л, $p < 0,00001$) и улучшает качество жизни пациентов (средневзвешенная разница: $-6,05$, 95% ДИ: от $-6,30$ до $-5,20$, $p < 0,00001$) [43].

Недавнее экспериментальное исследование В.Г. Янковой и др., опубликованное в 2020 г., подтвердило высокую адсорбционную и пребиотическую активность препарата Лактофилтум [44]. Число колоний при посеве фильтратов растворов лактобактерий и бифидобактерий в среде препарата Лактофилтум через 72 ч возрастало в среднем в 3 и 4,2 раза соответственно по сравнению с контролем [44].

² Лактофилтум: инструкция по применению. Лактофилтум®. Режим доступа: <https://lactofiltrum.ru/instruction/>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП и АБП составляют более 50% случаев хронических заболеваний печени и циррозов. Клиническое значение этих патологий заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. В основе НАЖБП лежит ожирение и инсулинорезистентность, тогда как центральное место в этиопатогенезе АБП занимает употребление алкоголя. Также в последнее время все большее внимания в рамках генеза НАЖБП и АБП уделяется роли оси «микробиота – кишечник – печень» (англ., microbiota – gut – liver axis). Изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и альтерации барьерной функции слизистой оболочки кишечника способны приводить к поступлению внутрипросветных антигенов через систему воротной вены в печень, индуцируя повреждение гепатоцитов и активацию провоспалительных процессов. Показано, что у пациентов с ХЗП, в частности, с НАЖБП и АБП, отмечаются повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и дисбиотические изменения кишечного микробиома. Роль оси «микробиота – кишечник – печень» подробно описана в генезе НАЖБП и АБП. Хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению колоний грамотрицательных бактерий в слизистой кишечника и, как следствие, к накоплению эндотоксинов (липолисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий). Ацетальдегид, образующийся при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой кишечника, что ведет к транслокации эндотоксинов в порталный кровоток. Для НАЖБП основным фактором риска является ожирение, также ассоциированное с дисбиотическими изменениями кишечного микробиома. У лиц с ожирением отмечается повышение *Firmicutes*, снижение *Bacteroidetes*, опосредованная редукция синтеза короткоцепочечных жирных кислот и повышение проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что приводит к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток.



Поступила / Received 07.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2022
Принята в печать / Accepted 01.03.2022

Список литературы / References

1. Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *Am J Clin Med Res*. 2014;2(5):99–102. Available at: https://www.researchgate.net/publication/280769675_Prevalence_of_Liver_Disease_in_Russia's_Largest_City_A_Population-based_Study.
2. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.-C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593–608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>.
3. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J., Lu S.C., Le Marchand L., Nouredin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016;64(6):1969–1977. <https://doi.org/10.1002/hep.28677>.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/684-h2-rasprostranennost-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-u-patsientov-ambulatorno-polikliniche/show/full>.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.) Available at: <http://old-gastro-j.ru/article/684-h2-rasprostranennost-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-u-patsientov-ambulatorno-polikliniche/show/full>.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени*. М.: Прима принт; 2017. 64 с. Режим доступа:

- <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.
- Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nonalcoholic fatty liver disease*. Moscow: Prima Print; 2017. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachey.html>.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 68 с. Режим доступа: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nonalcoholic fatty liver disease from the point of view of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: 2017.
Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine*. Moscow; 2017. (In Russ.)
8. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме*. М.: Прима Принт; 2020. 52 с. Режим доступа: <http://zacofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0b-c3c1640635183.pdf>.
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Liver and biliary tract in metabolic syndrome*. Moscow: Prima Print; 2020. 52 p. (In Russ.) Available at: <http://zacofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0b-c3c1640635183.pdf>.
10. Zheng Z., Wang B. The Gut-Liver Axis in Health and Disease: The Role of Gut Microbiota-Derived Signals in Liver Injury and Regeneration. *Front Immunol*. 2021;12:775526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775526>.
11. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>.
12. Konturek P.C., Harsch I.A., Konturek K., Schink M., Konturek T., Neurath M.F., Zopf Y. Gut–Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):79. <https://doi.org/10.3390/medsci6030079>.
13. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
14. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193–217. https://doi.org/10.1007/164_2016_107.
15. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.
16. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190539>.
Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190539>.
17. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(5):87–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>.
Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(5):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>.
18. Bevins C.L., Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(5):356–368. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2546>.
19. van der Flier L.G., Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:241–260. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163145>.
20. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(9):564–580. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.80>.
21. Morris G., Berk M., Carvalho A.F., Caso J.R., Sanz Y., Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6058–6075. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160914182822>.
22. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):716–723. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0765-9>.
23. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37(2):209–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695746/>.
24. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev*. 2016;21(2):95–103. <https://doi.org/10.15430/JCP.2016.21.2.95>.
25. Park J.W., Kim S.-E., Lee N.Y., Kim J.H., Jung J.-H., Jang M.-K. et al. Role of Microbiota-Derived Metabolites in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):426. <https://doi.org/10.3390/ijms23010426>.
26. Maccioni L., Gao B., Leclercq S., Pirlot B., Horsmans Y., De Timary P. et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1782157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1782157>.
27. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–1887. <https://doi.org/10.1002/hep.22848>.
28. Luther J., Garber J.J., Khalili H., Dave M., Bale S.S., Jindal R. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222–232. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>.
29. De Munck T.J.I., Xu P., Verwijns H.J.A., Masclee A.A.M., Jonkers D., Verbeek J., Koek G.H. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(12):2906–2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>.
30. Shah A., Shanahan E., Macdonald G.A., Fletcher L., Ghasemi P., Morrison M. et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017;37(4):388–400. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608832>.
31. Wijarnpreecha K., Lou S., Wattanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(5):601–608. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001541>.
32. Ghetti F.F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M., Ferreira L.E.V.C., Cesar D.E., Moreira A.P.B. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1524-x>.
33. Bull-Otterson L., Feng W., Kirpich I., Wang Y., Qin X., Liu Y. et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PLoS One*. 2013;8(1):e53028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053028>.
34. Bull-Otterson L., Feng W., Kirpich I., Wang Y., Qin X., Liu Y. et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053028>.
35. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):36–39. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d-447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
Maev I.V., Andreev D.N. Nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and drug correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d-447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умарова Р.М. *Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени*. М.: 2021.
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Umyarova R.M. *Metabolically associated fatty liver disease*. Moscow; 2021. (In Russ.)
37. Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary

- and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med*. 2019;25(6):623–636. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0374>.
38. Leech B., McIntyre E., Steel A., Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10):e13385. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13385>.
 39. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):34–39. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>.
 40. Panfilova V.N., Taranushenko T.E. Application of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(6):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>.
 40. Снарская Е.С. Лактофилтрум в терапии atopического дерматита. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011;2(15):19–22. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2842>.
 - Snarskaya E.S. Lactofiltrum in the treatment of atopical dermatitis. *Modern Problems of Dermatovenereology, Immunology and Medical Cosmetology*. 2011;2(15):19–22. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2842>.
 41. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Микробиота кишечника: роль в развитии atopического дерматита и методы терапии при ее нарушении. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-22-27>.
 - Kruglova L.S., Petriy M.N., Gensler E.M. Role of intestinal microbiota in development of atopical dermatitis and methods of its treatment in case of its violation. *Medical Alphabet*. 2020;(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-22-27>.
 42. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Тихонов И.Н. *Клинические рекомендации: Фиброз и цирроз печени*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1#doc_a1.
 - Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Tikhonov I.N. *Clinical guidelines: Fibrosis and cirrhosis of the liver*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1#doc_a1.
 43. Luo M., Li L., Lu C.-Z., Cao W.K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1250–1257. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834d1938>.
 44. Янкова В.Г., Удянская И.Л., Григорьева С.В., Грибанова С.В., Слонская Т.К., Жукова А.А. и др. Исследование бинарной активности лекарственного препарата Лактофилтрум®. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(5):110–117. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-5-110-116>.
 - Yankova V.G., Udyanskaya I.L., Grigoryeva V.Yu., Griбанова S.V., Slonskaya T.K., Zhukova A.A. Analysis of binary activity of Lactofiltrum®. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(5):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-5-110-116>.

Информация об авторах:

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; di.di4eva@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Information about the authors:

Diana D. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; di.di4eva@yandex.ru

Dmitry D. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru